

Case Report

糖尿病患者における濃厚流動食の
長期栄養管理への検討

Inoue Yutaka

井上 裕¹⁾

Aihara Hiroshi

相原 浩⁴⁾

Takahashi Risa

高橋 里沙¹⁾

Murata Isamu

村田 勇¹⁾

Uchida Akihiro

内田 明宏²⁾

Kanamoto Ikuo

金本 郁男¹⁾

Suneya Kazuko

強矢 和子³⁾

要 旨

目的：経管栄養施行中の背景や使用薬剤の異なる糖尿病患者3症例に対して、EPA・DHAを含む食物繊維強化糖尿病用流動食による栄養管理を実施し、血糖コントロール(血糖、HbA1c、HOMA- β 、HOMA-IR)および脂肪酸プロファイル(血中脂肪酸4分画)に及ぼす影響を検討した。

結果：症例AはSU薬使用患者、症例Bはインスリン使用中の胃全摘患者、症例Cは92歳の超高齢でDPP-4阻害薬使用患者であった。本流動食の使用により、症例AではHbA1cの低下が認められた。また、症例Bではインスリン量を調整することで空腹時血糖は安定し、症例CではEPA/AA比の改善とHOMA-IRの低下が認められた。

考察：今回、血中インスリン(IRI)値を測定し、HOMA- β やHOMA-IRを算出することにより個人のインスリン分泌能およびインスリン抵抗性を把握することが可能であると考えられた。適切な栄養剤の選択および安全な薬物治療を確立する重要性が再認識された。今後は積極的な薬剤師の介入も必要であると考えられた。

Key words：経管栄養，濃厚流動食，EPA・DHA，HOMA-IR，胃全摘患者

諸 言

近年、高齢化に伴い、認知症や脳梗塞後遺症などにより嚥下困難な症例が増加している。このような患者は経口から食物を摂取することは難しく、多くの場合、栄養療法として静脈栄養あるいは経管による経腸栄養が選択される。経腸栄養の利点として、腸を使用することによる腸粘膜萎縮の回避、機械的・免疫学的バリア機能の維持、カテーテル感染が少ないなどが知られており、比較的生理的な栄養摂取方法であるため患者のQOL(quality of life)の維持および向上が期待できると考えられている。したがって、腸が機能している場合は、経腸栄養を選択することが基本となるが、悪心・

嘔吐や下痢などの消化器系合併症のほか、水分・電解質異常や血糖異常などの代謝性合併症を起こす可能性がある。

一方、糖尿病は網膜症、神経障害、腎障害などの細小血管合併症に加え、脳卒中、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の発症・進展を促進する。また、高齢者においては、加齢に伴うインスリン分泌の低下に加え、体脂肪の増加および身体活動量の減少によるインスリン抵抗性の増大などにより耐糖能異常を伴う例が多く、経腸栄養剤投与時には高血糖が持続し良好な血糖コントロールが得られにくい場合がある¹⁾。したがって、糖尿病や耐糖能異常の患者においては、動脈硬化性疾患などの合併症や高血糖状態を防ぐためにも適切な経腸栄養剤を選択することが重要である。

現在、臨床現場において選択される糖尿病用の経腸栄養剤として、血糖上昇を抑制させるため糖質を大幅

1) 城西大学薬学部医薬品安全性学講座 2) 秩父第一病院薬剤科 3) 同栄養科 4) 同内科

に制限し、脂質の比率を増加させた製品(脂質エネルギー比率30~50%)が利用されている。しかし、脂質の過剰摂取による内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性の悪化、さらに高齢者においては低血糖の問題が懸念される。糖尿病の食事療法は、1日の適切なエネルギー摂取量を守り、栄養素をバランスよく取り入れることが原則となる。わが国における糖尿病の食事療法の指針として、日本糖尿病学会より刊行されている『科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013』²⁾において、炭水化物は指示エネルギー量の50~60%以内、たんぱく質は標準体重1kg当たり1.0~1.2g、残りを脂質で摂取することが推奨されており、三大栄養素のエネルギー比率としては、おおむね「炭水化物50~60%、たんぱく質15~20%、脂質20~25%」となる。さらに、同ガイドラインにおいて、食物繊維(1日当たり20~25g)は血糖コントロールの改善に有効であり、血中脂質レベルを低下させることや、n-3系多価不飽和脂肪酸であるEPA(eicosapentaenoic acid)およびDHA(docosahexaenoic acid)には、血糖値や血中トリグリセライド低下効果があることから、これらを積極的に摂取することが推奨されている。また、糖質の含有量の違い、糖質の質の違い、質の違いによる糖質の吸収速度の違い、脂質の種類による効率のよいエネルギー補給などの要因が血糖値に影響を及ぼすため³⁾、経腸栄養剤を選択する際には栄養組成について十分に検討すべきである。

様々な経腸栄養剤が市販されている中で、日本静脈経腸栄養学会より刊行されている『静脈経腸栄養ガイドライン第3版』⁴⁾において耐糖能異常症例に用いる経腸栄養剤として、6製品が紹介されている。脂質エネルギー比率が30~50%の製品が多い中、DIMS(クリニコ社)は脂質エネルギー比率は25%であり、糖尿病診療ガイドラインに準拠している。現在までに、DIMSの食後血糖値に及ぼす影響を短期的に調査した研究⁴⁾はあるが、他栄養剤からの切り替えによる中長期的な有用性、安全性に対する評価はほとんど報告されていない。そこで、本研究では、経管栄養を施行している糖尿病患者に対し、DIMSへ切り替えることによる影響について検討することを目的とした。今回、特に血糖コントロール(血糖値、HbA1c、HOMA- β (homeostasis model assessment beta cell)、HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance))および脂肪酸プロファイル(血中脂肪酸4分画)に着目して検討を行った3症例について報告する。

なお、本研究は院内(秩父第一病院)倫理委員会で承認されており、医師により患者および家族に趣旨を説明し、同意を得たうえで行った。

方 法

1. 対 象

対象は、2012年3月から2013年3月にかけて秩父第一病院に新規および転院入院し、糖尿病の診断がついている経管栄養施行中の臥床患者とし、計3例(男性1例、女性2例)であった(表1)。症例Aは79歳、男性。療養目的にて入院。主病名としてパーキンソン病関連疾患(進行性核上性麻痺)を認めた。症例Bは71歳、女性。脳挫傷後遺症のリハビリテーションおよび療養目的にて入院。主病名として、急性硬膜下血腫、急性硬膜外血腫、脳挫傷を認めた。なお、この患者は40歳代において胃癌を患い、胃全摘を受けている。症例Cは92歳、女性。療養目的にて入院。主病名として脳梗塞、発作性心房細動、高血圧を認めた。

2. 使用製剤

経腸栄養剤として、半消化態流動食であるDIMSを用いた。DIMSおよび切り替え前後の栄養剤の標準組成を表2に示す。DIMS、アイソカルMAX(ネスレヘルスサイエンス日本)、CZ-Hi(クリニコ社)は100kcal当たり、水溶性食物繊維である難消化性デキストリンは2.2g、1.0g、1.8g、EPAは25mg、60mg、10mg、DHAは17mg、50mg、40mg配合されている。一方、DIMSではビタミンB₁、C、Eは他と比較し豊富に配合されている。

3. 投与方法および投与期間

投与方法は、全症例とも経鼻栄養法であった。投与熱量は患者の栄養状況に配慮しつつ、原則として前投与栄養剤と同じ熱量とした。投与期間中の流動食はDIMS単独とし、投与速度は性別、年齢、病態などに応じて適宜増減した。なお、流動食以外の補給水分量は1日当たり100~250mLとした。

投与期間は、3カ月間とした。なお、症例Cは検討を開始してから2カ月後に転院が決まったため、2カ月分の検査値に加えDIMS切り替え1カ月前の検査値を調査し、切り替え前後の検査値の推移を検討することとした。DIMS投与終了後は、秩父第一病院にて使用されている半消化態流動食であるCZ-Hiへ切り替え、観察を継続した。

表1 対象症例

症例	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	主病名	変更前		DIMS投与 カロリー (kcal/日)	内服薬
						栄養剤	投与カロリー (kcal/日)		
A	79	M	39.9	16.6	パーキンソン 病関連疾患	アイソカル MAX	1,200	1,200	レボドパ・ベンセラジ ド塩酸塩, グリメピリド, ボグリボース, モサプリ ドクエン酸塩, ランソプ ラゾール, 酸化マグネシ ウム
B	71	F	46.6	20.7	急性硬膜下 出血術後 (既往歴: 胃癌にて 胃全摘)	アイソカル MAX	1,200	1,200	インスリングルギン, ラクトミン, 酸化マグネ シウム
C	92	F	38.9	19.3	脳梗塞後遺症	エンシュア・ Hエレンター ル(併用)	975	1,100	アムロジピンベシル酸 塩, 耐性乳酸菌, カルベ ジロール, ランソプラ ゾール, ワルファリン

4. 臨床検査項目

投与開始前, 投与開始1, 2および3カ月後に採血を実施した。血糖コントロールの指標となる空腹時血糖(FBS), HbA1c(NGSP値), さらに空腹時血中インスリン(IRI)値を測定し, インスリン分泌能の指標となるHOMA- β , インスリン抵抗性の指標となるHOMA-IRを算出した(HOMA- β = $360 \times \text{IRI} / (\text{FBS} - 63)$, HOMA-IR = $\text{FBS} \times \text{IRI} / 405$)。さらに, 血中脂肪酸4分画としてEPA, DHA, ジホモ- γ -リノレン酸(DGLA)およびアラキドン酸(AA)を測定し, 動脈硬化性疾患の指標となるEPA/AA比を算出した。

また, 血清生化学検査として, 総蛋白(TP), アルブミン(Alb), 総コレステロール(TC), 中性脂肪(TG), HDLコレステロール(HDL-C)およびLDLコレステロール(LDL-C), 肝機能の指標であるASTおよびALT, 腎機能の指標である尿素窒素(BUN)およびクレアチニン(Cre), 胆道系の指標であるALPおよび γ -GTP, 血清電解質であるナトリウム(Na), クロール(Cl)およびカリウム(K), 血液学的検査として, 白血球(WBC), 赤血球(RBC), ヘモグロビン(Hb), ヘマトクリット(Ht), 血小板(Plt)を測定した。

5. 嚥下機能状態の評価

嚥下機能状態の評価は, 転院前病院における摂食嚥下評価報告書などを参考に行った。なお, 症例Cについては転院前病院において嚥下機能評価を行っていな

かった。

結 果

1. 血糖コントロール

血糖コントロールの指標となるFBS, HbA1c(NGSP値), インスリン(IRI)値およびHOMA- β , HOMA-IRの結果を表3に, 経時的な血糖値推移については図1~3に示す。

症例Aは, DIMS投与期間中, インスリン(IRI)値は0.4~2.0 $\mu\text{U/mL}$ を推移し正常範囲を下回っていた。HOMA- β は4.11~16.36%であり, インスリン分泌能は正常範囲(40~60%)を大きく下回っていた。また, HOMA-IRは0.10~0.53であり, インスリン抵抗性の基準である2.5を大きく下回る値を推移した。一方, FBSは98~125 mg/dLを, HbA1cは6.2~6.5%を推移し, 良好な血糖コントロールが維持できていた。しかし, DIMS投与終了後, HbA1cは7.0%まで上昇した。なお, 著しい体重変化は確認されなかった(0M: 39.9 kg, 2M: 39.5 kg, 5M: 40.5 kg)。

症例Bは, DIMS投与開始から約1カ月間, 持続性インスリンアナログ製剤であるランタス[®]注ソロスター[®](サノフィ社)を23単位投与していた。切り替え後, Day30, Day33, Day43において低血糖症状が出現し, インスリン製剤を中止していることが確認された。

表2 栄養剤の標準組成(100 kcal当たり)

	DIMS	アイソカルMAX	CZ-Hi	
栄養素	推奨量・目安量 ^{a)} 【】目標量			
熱量	100 kcal	100 kcal	100 kcal	
水分	84.0 g	85.0 g	84.0 g	
蛋白質	4.0 g	3.6 g	5.0 g	60.0 g
脂質	2.8 g	4.0 g	2.2 g	—
炭水化物	16.7 g	13.2 g	17.1 g	—
糖質	14.3 g	12.2 g	14.7 g	—
食物繊維*	2.4 g	1.0 g	2.4 g	
(水溶性※1)	2.2g	1.0g	1.8g	【19.0 g以上】
(不溶性※2)	0.2g	0.0g	0.2g	—
(その他※3)	0.0g	0.0g	0.4g	
EPA	25.0 mg	60.0 mg	10.0 mg	—
DHA	17.0 mg	50.0 mg	40.0 mg	—
オリゴ糖	100 mg	—	200 mg	—
マグネシウム	35.0 mg	32.0 mg	38.0 mg	320.0 mg
カルシウム	70 mg	70.0 mg	75.0 mg	700.0 mg
リン	70 mg	80.0 mg	75.0 mg	1000 ^{a)} mg
クロム	4.0 μg	1.0 μg	4.0 μg	35.0 μg
モリブデン	3.0 μg	1.0 μg	12.0 μg	25.0 μg
マンガン	0.18 mg	定量限度値以下	0.18 mg	4.0 ^{a)} mg
鉄	1.0 mg	0.7.0 mg	1.1 mg	7.0 mg
銅	0.10 mg	0.080 mg	0.10 mg	0.80 mg
亜鉛	0.90 mg	1.10 mg	1.10 mg	11.0 mg
セレン	4.0 μg	3.0 μg	4.0 μg	30.0 mg
ヨウ素	15.0 μg	定量限度値以下	15.0 μg	130.0 mg
ナトリウム	85.0 mg	130.0 mg	90.0 mg	—
食塩相当量	0.22 g	0.33 g	0.23 g	【9.0未満】
カリウム	75.0 mg	105.0 mg	150.0 mg	2,500 mg ^{a)}
				【3,000 mg】
塩素	85.0 mg	120.0 mg	130.0 mg	—
ビタミンB ₁	0.60 mg	0.20 mg	0.16 mg	1.2 mg
ビタミンB ₂	0.18 mg	0.23 mg	0.18 mg	1.3 mg
ナイアシン	6.0 mgNE	3.0 mg NE	3.2 mg NE	—
ビタミンB ₆	0.62 mg	0.30 mg	0.30 mg	1.4 mg
葉酸	70.0 μg	25.0 μg	30.0 μg	240.0 μg
ビタミンB ₁₂	0.70 μg	0.30 μg	0.30 μg	2.4 μg
ビオチン	5.0 μg	定量限度値以下	5.0 μg	50.0 ^{a)} μg
パントテン酸	1.3 mg	1.3 mg	1.0 mg	6.0 ^{a)} mg
ビタミンC	100.0 mg	28.0 mg	10.0 mg	100.0 mg
ビタミンA	75.0 μg RE	80.0 μg RE	75.0 μg RE	—
ビタミンE	10.0 mg	0.70 mg	1.2 mg	—
ビタミンD	0.50 μg	0.70 μg	0.50 μg	—
ビタミンK	8.0 μg	3.0 μg	8.0 μg	—

*主な食物繊維として難消化性デキストリン配合, ※1:難消化性デキストリン, ※2:セルロース, ※3:原料由来の非消化性成分.

食塩相当量(g) = ナトリウム(mg) × 2.54 × 1/1,000.

日本人の食事摂取基準(2010年版), 身体レベル I (低い).

推奨量: ある母集団のほとんど(97~98%)の人において1日の必要量を満たすと推定される1日の摂取量.

目安量: 推定平均必要量および推奨量を算定するのに十分な科学的根拠が得られない場合に, 特定の集団の人々がある一定の栄養状態を維持するのに十分な量.

目標量: 生活習慣病の一次予防を目的として, 現在の日本人が当面の目標とすべき摂取量.

表3 血糖コントロール指標の変化

項目 (正常範囲)	症例	0 M	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M
FBS(mg/dL) (70~109 mg/dL)	A	125	116	107	98	112	118	114
	B	140	103	246	120	177	80.0	167
	C	198	186	206	—	—	—	—
HbA1c(%) (6.2~6.9%)	A	6.5	6.6	6.5	6.2	6.3	7.0	6.7
	B	7.4	6.9	7.9	8.1	9.5	9.2	8.7
	C	8.7	8.6	8.9	—	—	—	—
インスリン(IRI)値 (μ U/mL) (2.2~12.4 μ U/mL)	A	1.3	1.8	2.0	0.4	—	—	—
	B	—	—	—	—	—	—	—
	C	3.8	2.5	1.6	—	—	—	—
HOMA-IR (1.6以下)	A	0.40	0.52	0.53	0.10	—	—	—
	B	—	—	—	—	—	—	—
	C	1.86	1.15	0.81	—	—	—	—
HOMA- β (40~60%)	A	7.54	12.22	16.36	4.11	—	—	—
	B	—	—	—	—	—	—	—
	C	10.13	7.31	4.02	—	—	—	—

HbA1cはNGSP値とする。

HOMA-IR = FBS \times インスリン(IRI)値/405。

HOMA- β = $360 \times$ インスリン(IRI)値/(FBS-63)。

症例Bはインスリン療法実施のため、原則としてインスリン(IRI)値、HOMA-IRおよびHOMA- β を算出しない。

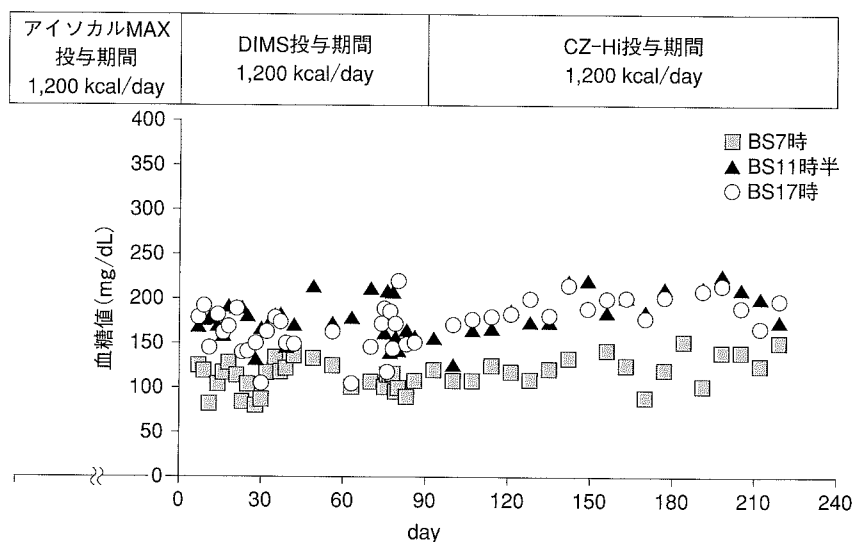


図1 症例Aにおける栄養剤投与中の血糖推移

Day35からインスリン製剤は21単位に減量し、Day65～Day96においてFBSは落ち着き、安定に推移した(91～122 mg/dL)。一方、DIMS投与終了後(Day100)からFBSは上昇し、Day110においては284 mg/dLを示した。Day123より、インスリン製剤を23単位へ増量したにもかかわらずFBSは高値で推移した(112～192 mg/dL)。さらに、Day155よりインスリン製剤は26単位に増量したことにより、Day172、Day176において低血糖症状が

観察されたため、インスリン製剤の中止が確認され、その後FBSは上昇し不安定な推移が観察された。Day161からFBSは100 mg/dLを下回る値を示すようになり、FBS推移が安定したことを受けDay168からインスリン製剤の単位を徐々に減量した。さらに、Day197より内服薬として α -グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボースを追加し、経過観察することとなった。HbA1cは、いったん低下したものの上昇し、DIMS

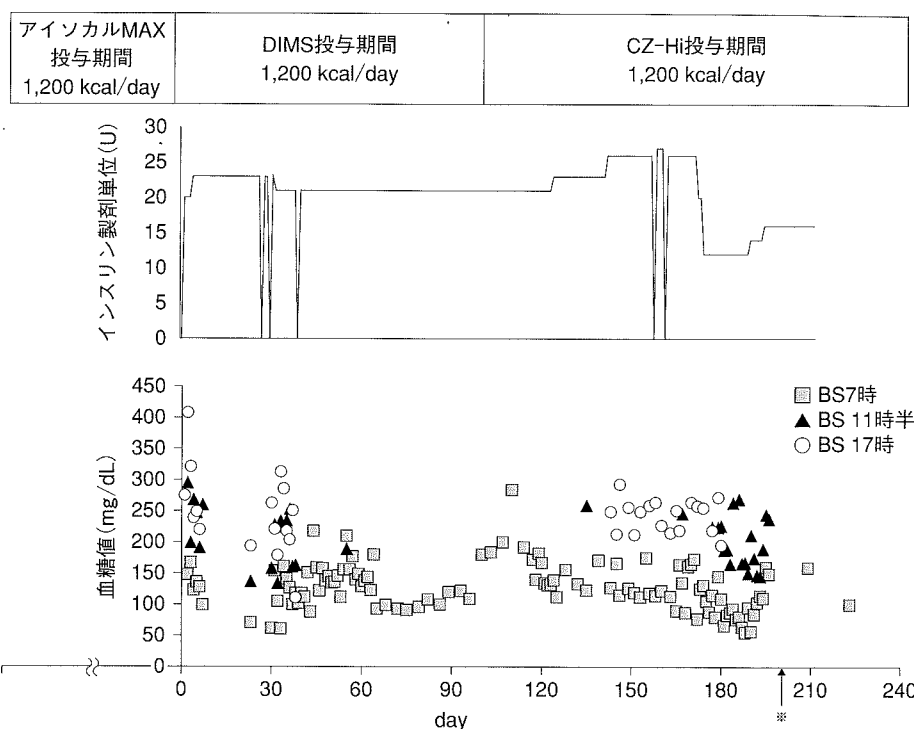


図2 症例Bにおける栄養剤投与中の血糖推移およびインスリン製剤単位数変化
 ※Day197, ボグリボース追加.

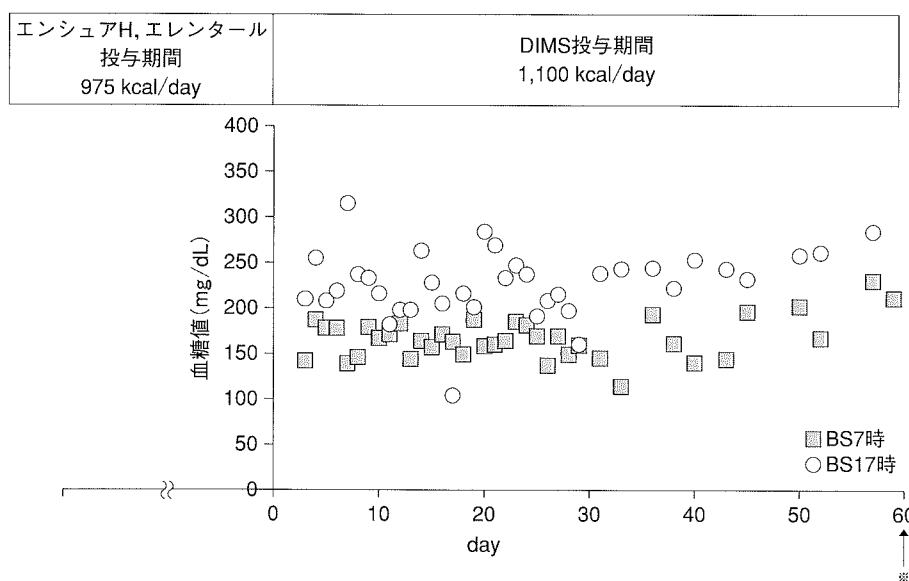


図3 症例Cにおける栄養剤投与中の血糖推移
 ※day 60にて転院.

投与終了後、顕著に上昇した。なお、経時的な体重変化は確認されなかった(0M: 46.6 kg, 1M: 45.6 kg, 3M: 46.6 kg, 5M: 47.0 kg)。

症例Cは、前病院において、FBSの値は400 mg/dLを上回る値を示し非常に危険な状態を示していた。DIMS投与開始後において、FBSは186~206 mg/dLを

推移し、急激な変動は観察されなかった。HOMA- β は4.02~10.13%であり、インスリン分泌能の低下が認められた。一方、HOMA-IRは、DIMS投与前においては1.86であったが、2カ月後には0.81まで低下したが、その後転院したためフォローはできていない。なお、内服薬としてボグリボースを使用していたが、下痢な

表4 血中脂肪酸4分画の変化

項目 (正常範囲)	症例	0 M	1 M	2 M	3 M
EPA ($\mu\text{g/dL}$) (11.6~107.2 $\mu\text{g/dL}$)	A	129.7	92.0	87.8	108.3
	B	115.5	69.3	85.9	76.7
	C	29.1	93.3	89.7	—
DHA ($\mu\text{g/dL}$) (48.6~152.4 $\mu\text{g/dL}$)	A	106.8	110.8	125.5	118.9
	B	141.4	128.7	133.0	122.9
	C	148.5	193.6	174.2	—
DGLA ($\mu\text{U/mL}$) (10.9~43.5 $\mu\text{U/mL}$)	A	36.9	41.3	47.4	37.1
	B	46.4	39.3	45.9	39.0
	C	76.8	65.7	50.9	—
AA ($\mu\text{U/mL}$) (85.1~207.8 $\mu\text{U/mL}$)	A	95.5	85.9	102	130.0
	B	113.5	94.0	114.3	99.2
	C	143.0	128.8	114.6	—
EPA/AA (0.11~0.50)	A	1.36	1.07	0.86	0.83
	B	1.02	0.74	0.75	0.77
	C	0.20	0.72	0.78	—

どの消化器症状が観察されたためDay13に中止し、代替薬としてdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬であるシタグリプチンを使用することとなった。経時的な体重変化は確認されなかった(0M: 38.9 kg, 1M: 38.8 kg, 2M: 38.8 kg)。

2. 脂肪酸プロファイル

血中脂肪酸4分画の結果を表4に示す。

症例Aは、EPAはDIMS投与開始前では129.7 $\mu\text{g/mL}$ と高値を示していた。投与開始1カ月後には92.0 $\mu\text{g/mL}$ と正常範囲内まで低下し、その後安定に推移した。EPA/AA比については、EPAの減少を受けて低下したが、基準値を上回る高値を維持できていることが確認された。

症例Bも、DIMS投与開始前ではEPAは115.5 $\mu\text{g/mL}$ であり基準値を上回っていたが、切り替え1カ月後には正常範囲内を安定に推移した。EPA/AA比についても、切り替え1カ月後はEPAの減少を受けて低下したが、全体的に正常範囲を超えた値を維持することができた。

症例Cは、DIMS投与開始前ではEPAは29.1 $\mu\text{g/mL}$ と低値であった。1カ月後にEPAは93.3 $\mu\text{g/mL}$ まで上昇し、その後も高値を維持することができた。EPA/AA比についても、EPAの増加を受け顕著な上昇を示した。

3. 血清生化学検査

血清生化学検査の結果を表5に示す。

症例A, Bはいずれも、NaおよびClは正常範囲内を推移するものの、DIMS投与終了後ではやや減少傾向を示した。Kについては、DIMS投与終了後に上昇傾向を示した。症例Cは、NaはDIMSを投与開始後に上昇傾向が観察され、Clは正常範囲内を安定した推移を示したが、Kは低下がみられた。

その他、血清生化学検査および血液学的検査については、3症例いずれも顕著な異常値を示すことはなく、安定な推移を示した(表5, 6)。

4. 嚥下機能状態

症例Aでは、転院前病院において嚥下機能評価は、口腔機能の低下、咽頭挙上の制限、鼻咽腔閉鎖不全について軽度、中度、重度の3段階で評価を行っていた。結果は、口腔機能の低下: 中度、咽頭挙上の制限: 中度~重度、鼻咽腔閉鎖不全: 中度であり、経口摂取は困難であるという評価であった。秩父第一病院では、廃用症候群予防のため理学療法を行っていた。

症例Bでは、嚥下面において覚醒レベルの低下、自分の唾液でもむせてしまう、常に吸引が必要など、嚥下訓練も厳しい状態であった。秩父第一病院では、廃用症候群予防のため理学療法を行っていた。

なお、秩父第一病院は療養目的の患者が多いため、症状が落ち着いた患者の療養管理が主要である。そのため、前医から胃瘻などの経管栄養法を行っている患者に対し、現状での嚥下機能評価などは行っていない。今回の各症例においても病状は安定しており、DIMS

表5 血清生化学検査の変化

項目 (正常範囲)	症例	0 M	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M
TP (g/dL) (6.7~8.3 g/dL)	A	6.5	6.8	6.6	6.8	6.9	6.8	6.9
	B	6.8	6	6.1	6.5	6.5	6.4	6.6
	C	5.7	5.8	5.7	—	—	—	—
Alb (g/dL) (3.8~5.3 g/dL)	A	3.2	3.5	3.4	3.3	3.6	3.3	3.4
	B	3.4	3.2	3.3	3.1	3.4	3.3	3.3
	C	3.2	3.1	3.2	—	—	—	—
TC (mg/mL) (130~219 mg/mL)	A	193	192	205	176	232	216	250
	B	189	165	166	160	162	160	159
	C	170	166	170	—	—	—	—
TG (mg/mL) (35~149 mg/mL)	A	76	92	142	102	101	94	122
	B	71	83	87	72	66	75	56
	C	144	201	208	—	—	—	—
HDL-C (mg/mL) (M : 40~86 mg/mL, F : 40~96 mg/mL)	A	56	61	53	47	59	54	56
	B	66	59	66	56	60	59	59
	C	50	47	43	—	—	—	—
LDL-C (mg/mL) (70~139 mg/mL)	A	121	117	131	113	158	149	174
	B	108	90	86	86	91	86	89
	C	97	85	93	—	—	—	—
ALP (U/L) (110~360 U/L)	A	229	360	308	371	348	398	354
	B	201	235	277	293	277	278	279
	C	191	182	191	—	—	—	—
γ -GTP (U/L) (M : 75 U/L以下, F : 45 U/L以下)	A	52	64	81	73	77	70	76
	B	16	18	23	28	32	28	27
	C	35	31	27	—	—	—	—
AST (U/L) (10~40 U/L)	A	15	24	25	29	24	16	23
	B	14	14	18	23	13	18	17
	C	23	22	20	—	—	—	—
ALT (U/L) (5~45 U/L)	A	16	27	27	29	24	18	29
	B	12	16	25	34	34	26	34
	C	26	25	23	—	—	—	—
BUN (mg/dL) (8~22 mg/dL)	A	15	18	21	16	21	21	22
	B	10	10	13	11	19	16	13
	C	17	14	14	—	—	—	—
Cre (mg/dL) (M : 0.61~1.04 mg/dL, F : 0.47~0.79 mg/dL)	A	0.51	0.58	0.62	0.57	0.52	0.48	0.53
	B	0.39	0.34	0.35	0.35	0.33	0.36	0.35
	C	0.33	0.29	0.3	—	—	—	—
Na (mEq/L) (135~147 mEq/L)	A	140	140	143	140	134	134	135
	B	140	143	142	141	139	135	138
	C	137	140	141	—	—	—	—
Cl (mEq/L) (98~108 mEq/L)	A	101	98	98	98	94	96	97
	B	102	106	107	107	105	103	103
	C	100	98	98	—	—	—	—
K (mEq/L) (3.6~5.0 mEq/L)	A	4.3	3.8	3.4	3.4	4.8	4.6	4.5
	B	4.5	3.8	3.7	4.0	4.0	4.6	4.3
	C	4.7	3.9	3.3	—	—	—	—

表6 血液学的検査の変化

項目 (正常範囲)	症例	0 M	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M
WBC($/\mu\text{L}$) (M: 3,900~9,800/ μL , F: 3,500~9,100/ μL)	A	5,800	7,300	5,200	5,300	7,100	7,400	5,400
	B	6,900	6,500	7,300	5,600	7,400	6,700	7,600
	C	8,700	6,600	6,500	—	—	—	—
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$) (M: 427~570 $\times 10^4/\mu\text{L}$, F: 376~500 $\times 10^4/\mu\text{L}$)	A	339	339	334	334	346	358	366
	B	400	379	425	451	462	456	446
	C	420	392	399	—	—	—	—
Hb(g/dL) (M: 13.5~17.6 g/dL, F: 1.3~15.2 g/dL)	A	10.4	10.5	10.4	10.4	10.7	11.1	11.2
	B	12.6	11.9	13.4	14.0	14.8	14.9	14.5
	C	13.0	12.5	12.6	—	—	—	—
Ht(%) (M: 39.8~51.8%, F: 33.4~44.9%)	A	32.8	33.0	33.7	33.9	35.7	35.3	34.9
	B	38.7	37.9	41.6	44.7	46.3	45.9	44.5
	C	41.4	39.8	40.4	—	—	—	—
Plt($\times 10^4/\mu\text{L}$) (13.0~36.9 $\times 10^4/\mu\text{L}$)	A	29.5	31.8	31.5	31.1	31.8	32.0	28.3
	B	37.4	30.8	30.7	29.8	25.3	4.6以上	32.2
	C	29.1	30.4	26.4	—	—	—	—

投与期間において嚥下機能の評価は特に行っていないかった。

考 察

近年、高齢化や生活習慣の変化、脳心血管疾患の増加により、経管栄養を必要とする長期臥床の糖尿病患者が増加しているが、このような患者に適した経腸栄養剤については明らかではない。今回、経腸栄養剤をDIMSに切り替えることにより、経管栄養施行中の糖尿病患者に及ぼす影響について、特に血糖コントロール(血糖、HbA1c、HOMA- β 、HOMA-IR)および脂肪酸プロファイル(血中脂肪酸4分画)に着目し、検討を行った。

症例AはHOMA- β が正常範囲を下回っていたため、インスリン分泌能が低下していることが確認された。薬物投与はSU薬(グリメピリド)を用いていたが、インスリン分泌能力を把握しないまま処方されていた可能性があり、薬剤選択として考慮が必要であった事例と考えられる。症例Bは胃全摘患者であったため、糖尿病に加えダンピング症候群の可能性にも配慮した血糖コントロールが必要であり、インスリンにより管理を行っていた。症例Cは超高齢患者であったが、栄養剤切り替えをスムーズに行うことができた。患者および介助者の負担を考慮し1日1回投与であるDPP-4阻害薬が処方されていたが、DIMSの併用によって顕著な

FBSなどの変動は観察されず、安定した推移を示すことが確認された。

DIMS切り替え後に観察されたFBSやHbA1cの変化は、各栄養剤に含まれる糖質や食物繊維の違いが影響しているものと考えられる。症例A、Bの前栄養剤であるアイソカルMAXとDIMSは糖質量としては前者の方が少ない(12.2 g vs 14.3 g/100 kcal)が、食物繊維(難消化性デキストリン)は後者の方が多い(1.0 g vs 2.2 g/100 kcal)ため、糖質の吸収機序が変化し、血糖値が変動したものと考えられる^{5,6)}。難消化性デキストリンは食後血糖上昇抑制効果があるとして、特定保健用食品の有効成分⁷⁾となっており、濃厚流動食についても血糖上昇抑制効果に対する有効成分であると考えられている³⁾。さらに、血糖上昇抑制効果だけでなく、難消化性デキストリンは健常人において有意な耐糖能改善効果を示し、生活習慣病の予防を目的とした栄養指導に利用可能な食品素材であると考えられている⁸⁾。これらが反映され、症例AにおいてDIMS投与開始により良好な血糖管理が得られたと考えられる。

症例Bについては、切り替え2カ月は血糖管理に苦慮したが、インスリン量を調整することで空腹時血糖は安定した。その1カ月後にDIMSの投与を終了したため、HbA1cの低下を認めなかったが、DIMSの投与を継続すべき症例であったと考えられる。なお、症例Bでは7時のFBS採血時において低血糖が確認された。その原因の1つとして、経管栄養法では小腸からの吸収

が速やかであること、そして夕方の栄養剤投与時間から朝の投与時間までに約12時間が経過していることが関与していると考えられた。また、胃全摘後の糖尿病患者の血糖コントロールにインスリンを使用するときは、毎食前の超速効型または速効型インスリンの皮下注射が一般的とされる。経管栄養剤の投与時間は約2時間と長時間を要しており、持続的な血糖上昇が起これと予想されるため、持効型インスリンを選択した。

一方、DIMS投与終了後にFBS、HbA1cの変動が観察された。DIMSと切り替え後のCZ-Hiは糖質量としてはほとんど差がない(14.3 g vs 14.7 g/100 kcal)が、食物繊維(難消化性デキストリン)はDIMSの方が多量(2.2 g vs 1.8 g/100 kcal)。健常成人を対象としたシヨ糖負荷試験において、シヨ糖30 gに対して6 gの難消化性デキストリンを添加した条件(5:1)が、3 g(10:1)、30 g(1:1)添加および非添加と比較し、尿中のC-ペプチド値は最も低値を示し、耐糖能の改善効果を認めたことが報告⁸⁾されている。DIMSとCZ-Hiでは、糖質と難消化性デキストリンの割合はそれぞれ6.5:1、8.2:1であり、DIMSでよりインスリン量の節約を示した可能性がある。また、DIMSにはCZ-Hiと比較して、水溶性ビタミンであるビタミンB₁が豊富に配合されている(0.60 mg vs 0.16 mg/100 kcal)。ビタミンB₁は、糖代謝酵素の補酵素となり糖質の代謝に大きく関与し、持続する高血糖状態を呈する糖尿病では必要量が高まると考えられている。実際に、ビタミンB₁が糖尿病の進行または進展予防に効果があると報告されている⁹⁾。したがって、難消化性デキストリンやビタミンB₁の含有量の違いにより血糖変動が認められた可能性がある。

症例Cについては、DIMS切り替えによる顕著な血糖改善は認められなかった。前病院において空腹時血糖が400 mg/dLを上回る状態であったことを考慮すると血糖は安定したものと考えられるが、血糖管理が難しい症例であった。一方、HOMA-IRは正常である1.6を超える値を示し軽度のインスリン抵抗性が疑われたが、DIMSを投与し始めて0.81にまで低下したため、中長期的な観察が望ましい症例であった。

近年、インスリン抵抗性の改善にEPAの作用が注目されている¹⁰⁾。EPAはヒトにおいてほとんど体内で合成されず、一般的には食事由来のEPA摂取量が血清EPA濃度に反映されるという報告がある¹¹⁾。実際に、EPAを多く含む魚類を摂取するエスキモー人においてEPAは高値という結果が認められている¹²⁾。また、

現代では若者の食生活の欧米化により、リノール酸やAAを含むn-6系多価不飽和脂肪酸含有量の多い肉類や植物油の摂取量が増加し、EPAやDHAを含むn-3系多価不飽和脂肪酸含有量の多い魚の摂取量が減少した結果、EPA/AA比が低いことが明らかとなっている¹³⁾。症例Cの前病院における栄養剤はエンシュアHおよびエレンタールを併用しており、どちらの栄養剤にもEPAやDHAは配合されていない。DIMS投与によりEPAは顕著な増加を示し、インスリン抵抗性の改善に寄与した可能性がある。一方、症例A、Bともに、DIMS投与開始前からEPAは正常範囲内を超え非常に高値を示していた。切り替え前のアイソカルMAXにEPAが高配合されていることが影響していると考えられるが、3例ともDIMS投与によりEPA/AA比は0.8前後で安定し、日本人の健常高齢者とほぼ同様の値¹³⁾を示した。EPAなどのn-3系多価不飽和脂肪酸には血中中性脂肪値の低下や血管内皮細胞の機能改善、血栓形成防止作用などに加え、心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化性疾患に対する予防効果¹⁴⁾が報告されている。また、日本人を対象としたEPA製剤の介入研究において、血中のEPA/AA比が低いと虚血性心疾患を起こしやすいことが報告¹⁵⁾され、EPA/AA比が注目されている。経管栄養施行中の患者におけるEPAやEPA/AA比の意義については明らかではないが、動脈硬化性疾患に対して有用である可能性がある。なお、今回、脂肪酸分画分析ではオレイン酸、パルミトレイン酸について測定を行っていないが、パルミチン酸やパルミトレイン酸は、インスリンを分泌する膵臓のβ細胞の破壊を阻害する作用、EPAやリノール酸の補助的な役割も有することから、今後、脂肪酸分画を評価する際には検討事項として考える必要がある¹⁶⁾。

一方で、EPAには脂質代謝異常や心血管疾患に対する効果が認められているが、糖代謝に及ぼす効果は十分に明らかにされていない。近年、EPAなどのn-3系多価不飽和脂肪酸が、主に膵β細胞に発現する核内受容体GPR40や、主に腸管に発現する核内受容体GPR120のリガンドとなることが報告され、インスリンやGLP-1の分泌促進に関与していることが考えられている¹⁷⁾。症例A、Bで使用したDIMS、アイソカルMAX、CZ-HiにはいずれもEPAおよびDHAが配合されているため、糖代謝へ及ぼす効果について考察することは難しいが、糖尿病患者においては考慮すべき栄養素であると考えられる。

なお、血中のEPAやDHA濃度とDPP-4阻害薬によ

るHbA1cの低下効果に相関性があることが報告されている¹⁸⁾。DPP-4阻害薬は糖尿病治療薬の副作用である低血糖を起こしにくいことから高齢者においても比較的安全に使用でき、今後経管栄養施行中の糖尿病高齢者の患者においても使用が広がると考えられる。今回、DPP-4阻害薬を使用していた症例Cに顕著な変動は認められなかったが、EPAやDHAを含む経腸栄養剤の有用性が期待される。

血清生化学検査および血液学的検査については、いずれの症例も顕著な異常を示すことなく維持できていた。糖尿病の場合、腎機能の低下という観点からNaやKの含有量も考慮すべきである。DIMSのK含有量は75 mg/100 kcalと比較的少なく糖尿病性腎症にも利用可能であると考えられるが、使用している薬剤によっては低カリウム血症に注意する必要がある。低カリウム血症の原因となる薬剤として、細胞内への移動によるもの(グルコース、インスリン、重曹)、アルドステロン様作用によるもの(甘草、レボドパ、コルチコイド)、尿細管の再吸収阻害によるもの(利尿薬、抗菌薬)などが挙げられる。これら薬剤を使用している場合は定期的なモニタリングを行い、必要に応じて薬剤の追加、あるいはジュース類で補正することも考慮する。

なお、3症例いずれも経管栄養法に起因する誤嚥性肺炎および下痢などの副作用は観察されなかった。また、3症例すべてにおいて便通の改善が認められた。特に、症例Aでは下剤(酸化マグネシウム)の減量、症例Bについては下剤(酸化マグネシウム)の投与が中止でき、DIMSに含まれる良質な脂質およびビフィズス菌増殖因子であるミルクオリゴ糖(ラクチュロース)による影響が示唆された。さらに、症例Bのような胃全摘患者ではビタミンB₁₂や葉酸の欠乏による貧血が問題となるが、DIMSにはこれら水溶性ビタミンも豊富に含まれているため、貧血予防に対する効果も期待される。

以上より、DIMSは症例AのようなSU薬使用患者、症例Bのようなインスリン使用中の胃全摘患者、症例Cのような超高齢でDPP-4阻害薬使用患者など、使用薬剤が異なる患者においても、安全に使用できる濃厚流動食であると示唆された。また、本研究において、インスリン(IRI)値を測定し、HOMA- β やHOMA-IRを算出し個人のインスリン抵抗性を把握することで、適切な栄養剤の選択および安全な薬物治療を確立する重要性が再認識され、積極的な薬剤師の介入も今後必要であると考えられた。

近年、日本人の高齢者糖尿病を対象とした大規模臨床研究(J-EDIT)の結果が報告され、血糖と脳血管障害など糖尿病関連合併症の発症との間にはJ-curveを認め、厳格な血糖コントロールの有用性については明らかにされなかった¹⁹⁾。高齢者ではむしろ低血糖を起こさないマイルドな血糖コントロールに加え、血圧、脂質、体重、食事の総合的なケアが重要であることが示されている。食事については野菜や魚を多く摂取するほど、HbA1cや中性脂肪、生命予後が良好であることが示されている^{20,21)}ことから、経管栄養施行中の高齢者糖尿病患者においても、DIMSのような食物繊維などを豊富に含むバランスのよい栄養組成が有用である可能性があり、今後症例数を増やして検討していきたい。

謝 辞

本研究に際し、協力していただいた秩父第一病院の医師、看護師および看護助手の方に深甚なる謝意を表します。

利益相反(conflict of interest)

本研究は、倫理面に配慮し公平に行った。投稿される研究内容と関係がある会社、または営利を目的とする組織と研究実施に関係はない。

文 献

- 1) 足立経一：高齢者の経腸栄養の問題点と対策。日老医誌 2010；47：437-439.
- 2) 日本糖尿病学会：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013，南江堂，東京，pp.31-37，2013.
- 3) 倉賀野妙子，和田淑子，花崎憲子ほか：中鎖脂肪を用いたビスケットの単回摂取による血中脂質・血糖値の動向。栄養学会誌 2008；66：287-294.
- 4) 日本静脈経腸栄養学会：静脈経腸栄養ガイドライン第3版，照林社，東京，p.28，2013.
- 5) 田口(柳沢)千恵，富樫秀生，近藤和雄：難消化性デキストリンを強化した濃厚流動食の食後高血糖への影響—単回投与試験。臨床栄養 2008；113：905-909.
- 6) 徳永勝人，松岡 瑛：難消化性デキストリンを有効成分とする特定保健用食品の糖質・脂質代謝に及ぼす影響。糖尿病 1999；42：61-65.
- 7) 若林 茂，岸本由香，南部征喜：健常人の食後血糖値に及ぼす難消化性デキストリンの影響：難消化性デキストリンの耐糖能に及ぼす影響(第V報)。日本食物繊維研究会誌 1999；3：13-19.
- 8) 植田由香，若林 茂，松岡 瑛：ショ糖負荷後の耐糖能および尿中C-ペプチド値に及ぼす難消化性デキストリンの影響。糖尿病 1993；36：715-723.
- 9) Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, et al: High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. Diabe-

- tologia 2007 ; 50 : 2164-2170.
- 10) Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al : GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 2010 ; 142 : 687-689.
 - 11) 平井愛山, 浜崎智仁, 寺野 隆 : エイコサペンタエン酸(EPA)に関する研究(第一報) : EPAに富む魚肉の血清脂質, 血漿総脂質の脂肪酸構成, 血小板凝集能および出血時間に及ぼす影響について. *動脈硬化* 1981 ; 9 : 281-289.
 - 12) Dyerberg J, Bang HO : Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979 ; 2 : 433-435.
 - 13) 佐久間一郎, 岸本憲明, 筒井裕之 : わが国男女における年齢別EPA・アラキドン酸比の現状 : 若年層での低下と動脈硬化性疾患若年発症への懸念. *日未病システム会誌* 2010 ; 16 : 407-409.
 - 14) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al ; JPHC Study Group : Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese : the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006 ; 113 : 195-202.
 - 15) Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al ; JELIS Investigators : Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J* 2009 ; 73 : 1283-1290.
 - 16) Yang Zhi-Hong, Miyahara H, Hatanaka A ; Chronic administration of palmitoleic acid reduces insulin resistance and hepatic lipid accumulation in KK-Ay Mice with genetic type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* 2011 ; 10 : 120-125.
 - 17) 平澤 明, 原 貴史, 市村敦彦ほか : 消化管脂肪酸受容体とその生理作用. *薬誌* 2011 ; 131 : 1683-1689.
 - 18) Iwasaki M, Hoshian F, Tsuji T, et al : Predicting efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes : Association of glycated hemoglobin reduction with serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid levels. *J Diabetes Invest* 2012 ; 3 : 464-467.
 - 19) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, et al ; Japanese Elderly Intervention Trial Research Group : Non-high-density lipoprotein cholesterol : an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* 2012 ; 12 (Suppl 1) : 18-28.
 - 20) Takahashi K, Kamada C, Yoshimura H, et al ; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group : Effects of total and green vegetable intakes on glycated hemoglobin A1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus : the Japanese Elderly Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012 ; 12 (Suppl 1) : 50-58.
 - 21) Iimuro S, Yoshimura Y, Umegaki H, et al ; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group : Dietary pattern and mortality in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus : does a vegetable-and fish-rich diet improve mortality? An explanatory study. *Geriatr Gerontol Int* 2012 ; 12 (Suppl 1) : 59-67.